

Anna Selmi

**WPLYW TYMOZYNY BETA 4  
NA FUNKCJONOWANIE  
KOMÓREK ŚRÓDBŁONKA**

Praca doktorska

wykonana w Zakładzie Cytobiologii i Proteomiki

Katedry Nauk Biomedycznych

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Promotor: dr hab. prof. nadzw. Maria Świątkowska

Promotor pomocniczy: dr Marta Stasiak

**Łódź 2016**

## Streszczenie

Tymozyna beta 4 (T $\beta$ 4) jest wielofunkcyjnym białkiem, które wykazuje wielokierunkowe działanie zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzkomórkowe. Liczne badania wykazały wpływ T $\beta$ 4 na migrację komórek, ich proliferację, apoptozę i zapalenie podaniu peptydu, lecz mechanizm poprzez który działa T $\beta$ 4 nadal nie został poznany. Badania czynnościowe wykazały, że rekombinowana T $\beta$ 4 stymuluje angiogenezę poprzez aktywację układów proteolitycznych śródbłonna, hamuje adhezję komórek śródbłonna, promuje migrację oraz tworzenie struktur kapilaropodobnych w Matrigelu. Aktywność rekombinowanej T $\beta$ 4 jest podobna do aktywności peptydu uzyskanego drogą syntezy chemicznej.

Przeprowadzone badania wykazały, że T $\beta$ 4 znacząco wpływa na poziom ekspresji metaloproteinaz, a także przyczynia się do zwiększenia poziomu ekspresji PAI-1 w komórkach z nadekspresją T $\beta$ 4 oraz liniach komórkowych, którym peptyd ten był podawany egzogennie. Badania przeprowadzone w ramach niniejszej pracy dowodzą, że T $\beta$ 4 indukuje procesy komórkowe bez zmiany wewnątrzkomórkowego stężenia Ca<sup>2+</sup>.

Dotychczas sugerowano, że T $\beta$ 4 działa poprzez zewnątrzkomórkową aktywację receptorów błonowych. Uzyskane wyniki pozwalają przypuszczać, że rola TB4 jest bardziej złożona. Jej wpływ na zmiany w ekspresji metaloproteinaz wskazuje, że TB4 działa za pośrednictwem wewnątrzkomórkowego receptora. Co ciekawe, T $\beta$ 4 gwałtownie wnika do wnętrza komórek śródbłonna, co wspiera koncepcję, iż ten niewielki peptyd może również działać poprzez receptory wewnątrzkomórkowe.

## Streszczenie w języku angielskim

Thymosin beta 4 (Tβ4) is a multifunctional protein with intracellular and extracellular pleiotropic activities. Numerous studies demonstrate the effects of Tβ4 on cell migration, proliferation, apoptosis and inflammation, but the exact mechanism of Tβ4's actions is not yet understood. Functional studies revealed that recombinant Tβ4 stimulates angiogenesis *via* activation of endothelial proteolytic systems. Moreover, it inhibits of endothelial cell adhesion and promotes migration as well as capillary tube formation in Matrigel. Its activity is comparable to that of the synthetic peptide.

Our studies show that Tβ4, significantly affects the level of expression of metalloproteinases and contributes to the increase of PAI-1 expression in cells with Tβ4 overexpression, as well as in the cell lines administrated with Tβ4. Additionally, provide evidence that Tβ4 induces cellular processes without changing intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration.

Until now it has been suggested that Tβ4 operates through the mechanism depending on the activation of extracellular membrane-bound receptors. Obtained results allow us to assume that the role of TB4 is more complex. Its potential to change the expression of metalloproteinases suggests that TB4 acts through the intracellular receptor. Moreover, Tβ4 becomes rapidly internalized, what supports the concept that it may express its activities *via* intracellular receptors.